

**А. В. Марусин**  
**М. Г. Сваровская**  
**А. В. Бочарова**  
**К. В. Вагайцева**  
**В. А. Степанов**

*Томский национальный  
исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук*

*Томск, Россия*

**А. Н. Корнетов**  
**Е. С. Павленюк**

*Сибирский государственный  
медицинский университет  
Минздрава России  
Томск, Россия*

## **Взаимосвязь полиморфных вариантов подверженности алкоголизму, шизофрении и болезни Альцгеймера с личностной и ситуативной тревожностью в русской популяции\***

Единая концепция тревожности до настоящего времени отсутствует, что обусловлено различием подходов к данной проблеме в разных областях научных знаний. К генетическим и геномным исследованиям основ тревожного поведения проявляется большой интерес как в клинической, так и в фундаментальной медицине. Авторы исследуют выявление общих полиморфных вариантов подверженности тяжелым поведенческим расстройствам (шизофрении и болезни Альцгеймера) с баллами теста самооценки уровня своей тревожности в данный момент у лиц молодого возраста. Исследование выполнено на выборке из 150 молодых людей. С помощью мультиплексного генотипирования методом MALDI-TOF было изучено 29 полиморфных вариантов в 27 генах. Для них ранее показаны взаимосвязи с болезнью Альцгеймера

---

\* Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00397.

или шизофренией с помощью широкогеномного анализа ассоциаций. Участники обследованы при помощи опросника Спилбергера, адаптированного Ханиным. Для анализа связи изученных полиморфных вариантов с баллами теста Спилбергера на тревожность использован непараметрический медианный тест. Обнаружены статистически значимые ассоциации для ситуативной тревожности с rs11191580 в гене NT5C2 и rs1027377 (CNTNAP2), rs6859 (PVRL2) для личностной тревожности. Полученные данные свидетельствуют об общей генетической основе наследуемости психических и неврологических расстройств с вариабельностью состояния тревожности.

*Ключевые слова:* шизофрения, болезнь Альцгеймера, подверженность, генетический полиморфизм, личностная и ситуативная тревожность

**Andrey V. Marusin**

**Maria G. Swarovskaja**

**Anna V. Bocharova**

**Ksenia V. Vagaitseva**

**Vadim A. Stepanov**

*National Research Medical Center*

*of Russian Academy of Sciences*

*Tomsk, Russia*

**Alexander N. Kornetov**

**Ekaterina S. Pavlenyk**

*Siberian State Medical University*

*of the Ministry of Health of Russia*

*Tomsk, Russia*

### **Association of Polymorphic Variants of Alcoholism, Schizophrenia and Alzheimer's Disease Susceptibility with Personal and Situational Anxiety in the Russian Population**

The general polymorphic variants of susceptibility to severe behavioral disorders (schizophrenia and Alzheimer's disease) with scores of the self-assessment test of the level of their anxiety at the moment in young people are considered. Using multiplex genotyping by MALDI-TOF, 29 polymorphic

variants in 27 genes were studied. They have previously been shown to be associated with Alzheimer's disease or schizophrenia using genome-wide association analysis. Statistically significant associations were found for situational anxiety with rs11191580 in the NT5C2 gene and rs1027377 (CNTNAP2), rs6859 (PVRL2) for personal anxiety. The data obtained indicate a common genetic basis for the heritability of mental and neurological disorders with the state of anxiety variability.

*Keywords:* schizophrenia, Alzheimer's disease, susceptibility, genetic polymorphism, personal and situational anxiety

*Введение.* Проблема изучения эффективности когнитивных функций является актуальной в связи с повышенными требованиями к производительной интеллектуальной деятельности во всех сферах современного общества. Склонность к тревожности в детстве, вероятно, обуславливает высокую подверженность депрессии, всевозможным тревожным состояниям, фобиям и неврозам во взрослом возрасте. Такие взрослые чаще обращаются к простым успокоительным средствам — лекарственным веществам, алкоголю и другим наркотикам. Тревожность принято разделять на общую (личностную) и частную (ситуативную). Несомненно, тревожность является сложным многофакторным признаком, и в основе ее формирования лежит комплекс, включающий социальные, генетические, персональные и когнитивные факторы. Целью настоящего исследования являлось выявление общих полиморфных вариантов подверженности тяжелым поведенческим расстройствам (шизофрении и болезни Альцгеймера) с баллами теста самооценки уровня своей тревожности в данный момент у лиц молодого возраста.

*Материалы и методы.* Исследование выполнено на выборке из 150 молодых людей — студентов медицинского вуза (36 мужчин и 114 женщин). Средний возраст равен 22,8 года (min — 20,6; max — 28 лет). Русские составили 94 % выборки. Все испытуемые подписали информированное согласие. Участники обследованы при помощи опросника Спилбергера, адаптированного Ханиным [1]. Мультиплексное генотипирование проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией / ионизацией (MALDI-TOF) [2]. Было изучено

29 полиморфных вариантов в 27 генах, для которых ранее выявлены взаимосвязи с болезнью Альцгеймера (БА) или шизофренией (Ш) с помощью широкогеномного анализа ассоциаций (GWAS). Соответствие распределения генотипов равновесию Харди — Вайнберга, наблюдаемую и ожидаемую гетерозиготность проводили общепринятыми методами популяционной биометрии [3]. Для анализа связи изученных полиморфных вариантов с баллами теста на ситуативную и личностную тревожность (СТ и ЛТ) был использован непараметрический медианный тест. Принят 5 % уровень статистической значимости  $p$ .

*Результаты.* Для ситуативной тревожности выявлен только один полиморфный вариант rs11191580 в гене NT5C2 ( $p = 0,004$ ) при тестировании аутосомно-доминантного типа наследования. Этот локус ранее показал ассоциацию с шизофренией по данным GWAS. Состояние СТ возникает при попадании в стрессовую ситуацию и характеризуется субъективным дискомфортом, напряженностью, беспокойством и вегетативным возбуждением. Ген NT5C2 (цитозольная II 5'-нуклеотидаза) кодирует гидролазу, которая играет важную роль в клеточном метаболизме пуринов, действуя в первую очередь на инозин-5'-монофосфат и другие пуриновые нуклеотиды. Для личностной тревожности выявлено два локуса rs10273775 (CNTNAP2) и rs6859 (PVRL2) при анализе аутосомно-рецессивного типа наследования ( $p = 0,014$  и  $0,008$  соответственно), которые ранее продемонстрировали связь с БА. ЛТ — конституциональная черта, обуславливающая склонность воспринимать угрозу в широком диапазоне ситуаций. Очень высокая ЛТ прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, с эмоциональными и невротическими срывами, психосоматическими заболеваниями. Ген (CNTNAP2) кодирует член семейства нейрексина и функционирует в нервной системе позвоночных как молекулы клеточной адгезии и рецепторов. Он вовлечен во множественные расстройства нервного развития, включая синдром Туретта, шизофрению, эпилепсию, аутизм, СДВГ и умственную отсталость [4]. Ген PVRL2 (NECTIN2, нектин 2 молекула адгезии клеток) кодирует одноканальный мембранный гликопротеин I типа с двумя Ig-подобными доменами C2-типа и Ig-подобным доменом V-типа. Этот белок является одним из ком-

понентов плазматической мембраны межклеточных спаек и служит входом для некоторых мутантных штаммов вируса простого герпеса и вируса псевдобешенства, участвует в распространении этих вирусов от клетки к клетке [5].

*Заключение.* Таким образом, выявлены статистически значимые ассоциации для ситуативной тревожности с rs11191580 (NT5C2) и rs1027377 (CNTNAP2), rs6859 (PVRL2) для личностной тревожности, определяемых по опроснику Спилбергера — Ханина. Полученные данные свидетельствуют об общей генетической основе наследуемости психических и неврологических расстройств с вариабельностью состояния тревожности.

---

1. Батаршев А. В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности : практическое руководство по психологической диагностике. СПб. : Речь, 2005. С. 44–49.

2. Степанов В. А., Трифонова Е. А. Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом масс-спектрометрии MALDI-TOF: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в популяциях человека // Молекулярная биология. 2013. Т. 47. № 6. С. 976–986.

3. Животовский Л. А. Популяционная биометрия. М. : Наука, 1991. 270 с.

4. GeneCards : the human gene database : [website]. URL: <https://www.genecards.org/Search/Keyword?queryString=CNTNAP2> (accessed: 07.10.2020).

5. GeneCards : the human gene database : [website]. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NECTIN2&keywords=PVRL2> (accessed: 07.10.2020).